



主張優先
昭和47年4月6日
フランス国出願
72/2036号

① 日本国特許庁
公開特許公報

請

特許願 (特許法第38条ただし書の規定による特許願) 2011

昭和47年4月15日

特許庁長官 井土 武久殿

1. 発明の名称

★イゾホロ
吸着ワクチンの製造法

——特許請求の範囲に記載された発明の要——

1. 発明者

住所 フランス国セーヌ・マリー/6エー・ブー

ス・ステファヌ 3

氏名 エドガー・レリヴェル

2. 特許出願人

住所 フランス国セーヌ・マリー/3エー・ヌー

・デニ・ド・テール・ルー 25

名称 フンスタイテ・ル

代表者 エー・ヴォール

国籍 フランス国

3. 代理人

〒103
住所 東京都中央区八重洲3丁目7番地
東京建物ビルディング第611号
電話 (271) 5462・49・3・9番

(6072) 氏名 弁護士 石 山
(ほか1名)

47 059098

① 特開昭 49 - 13322

④ 公開日 昭49.(1974) 2. 5

② 特願昭 47-59098

② 出願日 昭47.(1972) 6. 15

審査請求 有 (全10頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

7043 44

30 D1

7043 44

30 D0

明 細 書

1. 発明の名称

吸着ワクチンの製造法

2. 特許請求の範囲

塩化カルシウムの水溶液を、できるだけ早く、好ましくは3分以内に特に2〜30秒以内、攪拌されている酸性磷酸ソーダ水溶液に注ぎ込み、塩化カルシウムの添加が終つたのち攪拌を継続しながら、混合物のPHを7に極く近い値、特に6.8〜7.2に調整し、得られたゲルをそのあと上澄液を移しかえて乾燥することを特徴とする、酸性磷酸ソーダと塩化カルシウムの反応で得られる水性ゲルに抗原を接触させて磷酸カルシウムゲルに吸着されたワクチンを製造するための改良された方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は吸着ワクチン、特に磷酸カルシウムゲルに吸着された吸着ワクチンの製造法の改良に関するものである。本発明はこの種の新規ゲルに吸着されたワクチンも包含するものである。吸着ワクチンの有利なことはよく知られている。ワクチンが濃縮された形で存在していることは貯蔵に僅かな場所しか必要としないという利益を与える。しかもいつでも、僅かな時間で、この形から大量のワクチンを調整することができる。このことは伝染病の場合またはその他直接必要なとき特に価値あるものである。濃縮物に対して、必要な滴定が行われてきたのであるが、数年間安定に保存される吸着調整物からかなり希釈された希釈体の調整が可能になる。こ

のような理由で吸着ワクチンは、そのすべてが必ずしも満足な結果に終わっていないが、各種の仕事に問題を提起してきた。事実今まで提案された吸着剤の大部分は刺激性であつたり、抗原の吸着が悪かつたりあるいは工業的規模にとりあげることが困難であるという欠点を持つてゐる。チセリウス (Tiselius) の既知の方法によつて調整された磷酸カルシウムを使用することによつて、ある程度の進歩がなされた、即ち、その磷酸塩は $\text{PO}_4\text{HCa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の形をもつたブラッシャイト (brushite) から形成されたゲルである。しかしながら、この形でも、ゲルはあらゆる重要な場合に充分に抗原を吸着するとは限らず、しばしばその無害なことについては遺憾な点が多い。さらに磷酸カルシウムゲルに吸着さ

れたワクチンに改良がもたらされた。即ちベルギー特許第 721,141 の主題になつてゐるもので抗原を含む媒体中において磷酸塩を沈澱させることからなるものがそれである。

本発明は今日までに調整された吸着ワクチンに多少なりとも改良をもたらし磷酸カルシウムゲルの製造に改良を与えるものである。本発明によつて、注射をしても、刺激や余病をひき起さない高濃度で安定なワクチンをつくり出す非常に強力に吸着するゲルを得ることが可能になる。更に本発明によるこの新規な磷酸カルシウムゲルは、製造された後で吸着に利用されることができて、それは抗原の良好な品質を保持するために、抗原を含む媒体中で形成される必要はない。

酸性磷酸ソーダの水溶液と塩化カルシウムの水溶液を混合して本発明に従つて磷酸カルシウムのゲルを製造する方法は、攪拌を続けながら塩化カルシウムの溶液を非常に素早く酸性磷酸ソーダの溶液に導入することが特徴である。この導入はできるだけ素早く行なわれなければならない。導入はできるだけ素早く行なわれなければならない。

本発明は、カルシウム塩を非常に素早く添加するとブラッシャイトとは違つた、しかも塩化カルシウムの水溶液を攪拌しながら酸性磷酸ソーダに除々に加えられる時形成される二塩基性磷酸塩とは違つた磷酸カルシウムができるという驚くべき観察から生まれたものである。事実、本発明によるゲルを構成する磷酸塩は、磷酸三

カルシウム $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$ に近い化学構造をもつていて、他方今日までワクチン吸着のために使用されてきた磷酸塩はブラッシャイト PO_4HCa がこの構造に近い組成であつた。混合が、本発明によつて直面したような高速で行なわれるときは、磷酸イオンの一部は溶液中に残存し、たとえ出発物質である酸性磷酸ソーダと塩化カルシウムが等モルの割合であつても理論的に推定されるよりも、カルシウムの多い沈澱ができる。

本発明によつて使用される溶液のモル濃度は 0.01 と 0.5 の中間で、好適値は 0.05 ~ 0.1 である。この範囲内で塩化カルシウム水溶液は酸性磷酸ソーダの水溶液と違つた濃度を取り得るが、その容量は、最後の混合物で、実質的に反応物質間に 1 モルに対して 1 モルとなるようにとる。

酸性磷酸塩にカルシウム塩を添加する時間は約3分間であるが、1分間を超えないことが望ましい。優れた結果は塩化カルシウムの水溶液を酸性磷酸カルシウム水溶液にすみやかに注ぎ込むことができるような容量で作業するときに行われる。このように50L級の容量で作業すると、2~30秒の時間で混合を行うことができる。

ある実際の作業方法は、酸性磷酸ソーダ溶液を攪拌道具のついた容器またはパン中に入れ、その中に、それに相当した量の塩化カルシウムを入れた容器の中味を、急速に注ぐことにある。この作業中、攪拌道具は可動し、攪拌は、塩化カルシウムの添加が終つた後も続けられる。振動機を使用した時、特に良好な結果が得られるが、攪拌はまた羽根攪拌機またはターボミキサ

好結果を得るためには、PHの調整が近接していることが好ましい。即ち混合物を調製したあと30~90秒の間に行なうべきである。上述の操作は5~40°Cの間の温度で行われるが、実際には周囲温度で行うことができる。

ついて混合液は上澄液の容量が全容積の80~90%になるまでその儘放置される。この放置は常温でも冷凍器の中であつてもよく、一般に6~18時間持続される。それから上澄液が移される。

得られたゲルおよび分離された液を試験した結果、最初のカルシウムの全てが磷酸塩沈殿中に見出されることができ、他方 PO_4 イオンの一部はゲルと共存する透明液の溶液中に残っていることがわかつた。この後者の特徴は上述

のようなその他の装置によつても行なうことができる。

新しい方法のさらに重要な特徴は塩化カルシウムを添加した後、できるだけ早く、得られた混合分のPHを調整することにある。この際に、PHは7に等しい値か極く近い値、7~7.2の範囲が好ましいけれども、もつと特別なときには6.8~7.2に調整される。この調整は炭酸ソーダ溶液の助けで行なわれ、その濃度は0.1規定と1規定の間が好ましい。

上述のように、PHの調整は、酸性磷酸ソーダ水溶液に塩化カルシウムを添加したのちできるだけ素早く行ふべきである。実際にはこの調整は、混合物の調製後、10分以内に行うことが好ましい。

の改良された性質をもつ磷酸三カルシウムに近い新規な磷酸塩ゲルをもたらし本発明に適応した沈殿であるしるしである。

透明液を移して後、塩化ナトリウムの0.4~0.9%水溶液がゲルに加えられ、この溶液の容量は移された液の容量と同程度が同一である。全体が振動機の助けをかりて混合され、再び移し替えるために静置される。上澄液の新しい層は順次除去され、再び塩化ナトリウムの同様な溶液で置換される。この操作は随意に、ゲルが完全に洗滌されるまで3回繰り返される。

磷酸カルシウムゲルの精製は非常に重要である。事実、磷酸イオンが溶液中に存在すると或抗原の吸着を阻害することが観察されている。本発明によれば、吸着はこれらのイオンの除去

によつて改良される。この除去は上述した食塩水溶液でゲルを洗滌することによつて達成される。ゲルの洗滌は塩化ナトリウム水溶液で稀釈し、続いて別の容器に移しかえることによつて行われる。この操作は、必要ならば数回繰り返される。特に1ℓ当り4～9gの塩を含んだ塩化ナトリウム溶液を使用することが推薦される。事実、このような溶液でワクチンを最後にうすめることは、ワクチンの活性に効果的である。

このように洗滌された最終ゲルは、一般に、1ℓ当りの磷の含有量が0.3～1.5g、好ましくは0.7～0.85gであるような磷酸塩の量を含んでいる。ゲルの磷酸塩を化学全分析にかけた結果によれば、磷酸二カルシウムと三カルシウムとの中間からなる組成であることがわかつた。事

実、カルシウムのモル比が1.20と1.45の間で主に1.25と1.38の間で変化していることが見出されており、これはカルシウム/磷の重量比が1.55～1.90主として1.62～1.85に相当するものである。ブラッシャイト $\text{PO}_4\text{CaH}_2\text{H}_2\text{O}$ のカルシウム/磷重量比は1.29で $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$ のそれは1.98であり、本発明にかゝるゲルの磷酸塩の全組成は、カルシウム/磷の比が1.72 (Ca/PO_4 のモル = 1.33) である $\text{PO}_4\text{CaH}(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$ に近似するものであることは明らかである。

得られたゲルは120℃のオートクレーブ中で1時間殺菌され、その後殺菌中約65にPHの低下したのを補正するためPHを68～72に、好ましくは7～7.2の範囲に調整される。かくして本来知られた様式で、いつでも各種の抗原の吸着

剤として役立つものとなる。

ここに記載する抗原という語は、バクテリア、ビールスその他あらゆる微生物またはその派生物のあるものと同じように、あらゆる種類の細菌の分泌物例えば、アナトキシンを包含していることがよく理解できる。

本発明によつて沈殿された磷酸塩を使用すれば、このゲルが予め一つの抗原を吸着している時でも1種または数種の異なつた抗原を、ゲルに吸収させることができるということが注目されてきた。このように本発明は、また、特定の抗原を吸着している磷酸カルシウムを、1種または数種の別の抗原を含む溶液に添加することによつて混合ワクチンを製造することをも含んでいる。

本発明に従つて、規定通りに沈殿が行われるならば、1種または数種のワクチンが沈殿媒体中に存在することが可能である。非常に特別の場合には酸性磷酸ソーダの出発溶液中に存在することも可能である。このようにして吸着抗原を含むゲルが直接得られる。母液を分離して洗滌したあと、ゲルはさらに付加的に他の抗原を吸着することができる。このように、最初は沈殿する間にもとの場所で吸着が起り、次に、既に形成されたゲルの吸着が行われるといつた相ついでで操作することによつて吸着された混合ワクチンを得ることができる。

本発明は無制限に次の様な例で示される。

例1 吸着された小児麻痺ワクチンの調製

酸性磷酸ソーダの0.07モル溶液50ℓに、振動

機を使つて連続的に攪拌しながら塩化カルシウムの0.07モル溶液50ℓを28秒間で添加する。塩化カルシウムの添加に続いて混合物のPHは、1規定の炭酸ソーダ溶液で7で調製する。このようにして得られた100ℓの磷酸カルシウムゲルをそのまま放置しついで85ℓの液を移しかえる。上澄液はサイホンで分離し、49ℓの塩化ナトリウム水溶液で置換する。

つぎに第2回目の洗滌は塩水の移しかえをし、水1ℓ当り49の塩化ナトリウムの85ℓを再び加えることによつて行なう。得られた100ℓの懸濁液は120℃で殺菌し、その後でPHを7に調整する。生成物を静置したのち、85ℓの上澄液を移しかえる。

容器の底に残つた15ℓのゲルに小児麻痺ワク

吸着してできたので、ワクチンの濃度の高い生成物を構成するものである。上述の移しかえの過程で上澄液はいつも不活性であり、ワクチンが完全に吸着されていることを示しているのは注目すべきことである。

最後に得られた15ℓの懸濁液に、25 PPMのハイアミンを含む塩化ナトリウム49ℓの溶液85ℓを加える。混合物は再び振動機で攪拌する。液体を静置したのち、85ℓを移しかえる。最後に得られた15ℓのゲルに、25 PPMのハイアミンを含む塩化ナトリウム49ℓの溶液85ℓを加える。この結果得られたワクチンは最初のワクチンの3倍の濃度であり、培養基の成分を含んでいない。

磷酸カルシウムの含有量に関していえば、最

チン水溶液100ℓを加える。混合物を振動機の助けで30分間攪拌する。つぎに100ℓの上澄液を移しかえができるまで、生成物115ℓを静置する。上澄液は次に分離され、小児麻痺ワクチンを吸着した磷酸カルシウムゲルの懸濁液15ℓが残る。

この懸濁液の容積に更に100ℓのワクチンを最初の場合を同じように加える。40分間振動を与えた後、再び100ℓの液を移しかえる。

移しかえ後小児麻痺の抗原を保有している磷酸塩ゲルの懸濁液15ℓに同じ第3回目の小児麻痺ワクチン100ℓを前と同様に加える。45分間さらに振動を与えた後、生成物を静置し、上澄液100ℓを移しかえ、ゲル懸濁液15ℓが残る。

このゲル懸濁液は、3回連続してワクチンを

終生成物の100ℓ中に単体の磷が0.8979ℓで、カルシウムが1.59ℓ含有している。かくて初め酸性磷酸ソーダ塩化カルシウムに $(\text{PO}_4\text{HNa}_2)$ 1モルに対して1モルの (CaCl_2) が使用され、即ちカルシウム/磷の重量比が1.29(原子比:1)であつたのに対して、最終ゲル中では、カルシウム/磷の重量比が1.68(原子比:1.292)である。事實は、全てのカルシウムが沈殿したのに磷イオンの一部は除去した上澄液の溶液中に残つたのであり、最初の移しかえした透明液にはℓ当り0.319の磷が実際に見出された。

例2 狂犬病ワクチンの調製

操作は例1と同じだが、小児麻痺ワクチンの代りに羊の脳で培養して得られたビールスの懸濁液を使用する。先ずビールスを含む均質な脳

の懸濁液がすりつぶすかまたはその他の方法で製造される。最後の上澄液の移しかえを行なったのち、 $9/1$ の塩化ナトリウムの溶液で置きかえられる。

同様な調製品が小さなハツカネズミの脳でビールスを培養するか細胞培養によるかによつて得られる。

例3 混合ワクチンの調製

先ず、磷酸カルシウムの懸濁液をジフテリヤワクチンと破傷風ワクチンを含む溶液中で調製する。このようにして得られた100 Lの懸濁液を静置したあと、その液体の $4/5$ を移しかえ、上澄液を除去する。残存するゲル懸濁液に、100 Lの小児麻痺ワクチン溶液を加え、全体を振動機の助けて30分間攪拌する。移しかえのため静

吸着された複合されたジフテリヤ破傷風-小児麻痺ワクチンである。

も一つの同様な操作では、25 Lの磷酸塩ゲルの代りに磷酸カルシウムに吸着された25 Lの百日咳ワクチンを使用し、4倍に濃縮される。かくて4重に複合されたワクチンが得られる。

例5 親水性ワクチンとの混合

この調整においては、前述の例の一つに従つて調製されたジフテリヤおよび破傷風ワクチンを吸着した50 Lのゲル懸濁液を、親水性ワクチンを溶解するのに使用する。この親水性ワクチンは親水性の刺激のないはしかワクチンの50,000回分からできている。親水性のワクチンを溶解するとこの混合物はすぐ注射できる状態になる。

置した後、上澄液を再び分離する。次にさらに小児麻痺ワクチン溶液100 Lを加え、再び30分間攪拌を行ない、最後に生成物が20 L以上にならないように移しかえ、(この操作は数回行われることがある)つぎに25 ppmのヘイアミンを含む塩化ナトリウム $4/1$ の液80 Lを加えて完成する。

例4 混合ワクチンの調製

例1の方法に従つて、磷酸カルシウムに吸着された25 Lの4倍に濃縮されたジフテリヤワクチン、25 Lの同じ種類で同じ濃度の破傷風ワクチンおよび25 Lの同様の小児麻痺ワクチンを調製する。25 Lの3倍量を混合し、例1のようにして得られた25 Lの磷酸カルシウムゲルをこの混合物に加える。生成物は、磷酸カルシウムゲルに

例6 百日咳ワクチンの改良

百日咳ワクチンは、しばしば洗滌したあとでも細菌や、吸着状態の悪いそして生物体に注射したあと二次的反應をひき起す毒性の物質を含んでいる。さらに、ワクチンが期間を経過する間に細菌によつてこの毒性物質が分泌される可能性がある。この欠点を除去するために、百日咳ワクチンを吸着した磷酸カルシウムゲルを次の方法で洗滌する。

吸着されたワクチン懸濁液100 mLを低温室で48時間放置する。上澄液を全部除去し、適量の防腐剤を含む $9/1$ の塩化ナトリウム溶液で置換する。除去された黄色の上層液は毒性物質を含んでいた。塩水溶液によつてそれを置換することによつてワクチンはより安全でかつ無害に

なる。

も一つの同じような調製においては、最初の懸濁液を5週間低温室に放置し、ついで上述の処理を行なうだけである。この様に、処理によつて最初に存在した毒性物質が除去されるばかりでなく、吸着した微生物が5週間の経過の間に分泌した物質をも除去する。

例8 ジフテリヤワクチンの4種の調製が例1の方法と同じ条件で行なわれる。即ち、小児麻痺ワクチン溶液をジフテリヤアナトキシンの溶液によつて置換する。各々の場合にアナトキシンを含む0.07~0.0735モル濃度の酸性磷酸ソーダ1Lと、0.07~0.0735モルの塩化カルシウム溶液で操作する。塩化カルシウム溶液を酸性磷酸ソーダ中に攪拌しながら、操作A~Dのそれ

B	6.5	1.2
C	6.0	2.0
D	6.05	3.2

非常に急速な沈殿によつて得られた懸濁液が、最低のPHを示すことは明白である。

移しかえ

PHを調節したあと、移しかえの速度を、再び攪拌された懸濁液A~Dの各50mlについて測定した。これらの測定は、20℃において高さ125mmの目盛のついた試験(容量ml当り25mmの高さ)で行われた。試験管に移しかえられた澄清液のレベルは、表IIに示されている時間間隔後に測定された。

それ違つた時間をかけて、添加する。

A	10秒
B	10分
C	20分
D	30分

磷酸カルシウムが沈殿するのに続いて、得られた水性懸濁液のPHを測定し、1規定の苛性ソーダを加えて4つの場合の各々について、6.85の等しい値に調整する。

移しかえの速度の測定結果およびA~Dの懸濁液について行なわれた種々の分析結果は次のようになつた。

磷酸カルシウム懸濁液のPH調整

表 I

調整	沈殿の最後のPH	PHを6.85にするに要した懸濁液1L当りの1規定苛性ソーダのml
A	5.7	148

表 II

時間	時間の函数としての移しかえられた液のレベル, mm			
	A	B	C	D
5分	2.5	4.8	4.8	5.7
10"	3.8	8.2	8.3	8.9
20"	6.3	9.2	9.1	9.5
1時間15分	21.2	10.0	9.5	10.5
17時間	83.0	10.5	10.5	10.9

これらの測定から、本発明の懸濁液(A)の沈降速度は、通常の方法、即ち、酸性磷酸ソーダ溶液に、塩化カルシウムをつぎつぎに加えてつくられた懸濁液B, C, Dの速度より非常に遅いという結論が得られる。懸濁液Aの移しかえは、最初の10分間では懸濁液B, C, Dのそれよりも20倍も遅い。

本発明によつてつくられた、本質的に 0.035 モル (約 1.49 カルシウム/ℓ, 1.089 磷/ℓ) の水性懸濁液が、20℃で最初の 10 分間に 1 ~ 20 mm 好ましくは 2 ~ 10 mm を移しかえられるとき、磷酸カルシウムのゲルは、その特性が改良されることが観察された。特に吸着のよい、しかも注射し易いワクチンは、10 分間で 6 mm 以上は移しかえられない A 型の懸濁液から得られる。

表Ⅱのゲル A の沈降速度は、水/ℓ 当り 4 g の塩化ナトリウム溶液で、このゲルを 1 ないし 2 回移しかえによつて洗滌した後も、実質的に変化しなかつた。

吸着能力

上述した調製の間シフテリヤ・アナトキシンを吸着したのち、A, B, C, D の各ゲル懸濁液

は ml 当り 120 凝結単位 (Uf) を示す。それらの沈降に応じて、その活性度が、ラモン (Ramon) のフロキュレーション法により、移しかえた液体について測定され、つぎのような結果が得られた。

A	0
B	50 Uf/ml
C	5 Uf/ml
D	7.5 Uf/ml

本発明によるゲルはアナトキシンを完全に吸着するのに、磷酸塩 B, C, D は吸着されないアナトキシン (5 ~ 50 Uf/ml) を残留する。

他方 1 ℓ 当り塩化ナトリウム 4 g を含む水溶液で、移しかえによりゲル A を洗滌して、それが 1 回または 2 回の洗滌後何れの場合も、塩水にアナトキシンが存在するようなことはない。

得られたゲル中のカルシウムおよび磷の含有量

全懸濁液 A ~ D について、移しかえられた液体およびゲルそれ自身の分析によれば次の表Ⅲに示されるような結果が得られた。この表でカルシウムおよび磷の含有量は g/ℓ で表示してある。即ち一方では沈殿して PH を 6.85 に調整したあとの攪拌した全懸濁液をそのまま、他方では沈殿した磷酸塩から移しかえによつて分離された透明液について、そして最後に移しかえられた液体を蒸留水で置換し、最初の容積まで戻した懸濁液について示されている。表Ⅲにおけるカルシウム/磷の比は重量比である。

表Ⅲ

	A	B	C	D
沈降生成時の塩化カルシウム添加時間	10 秒	10 分	20 分	30 分

利用された反応物質のカルシウム/磷の比	1.32	1.28	1.28	1.34
最初の全懸濁液 Ca	1.409	1.468	1.428	1.438
P	1.070	1.150	1.120	1.070
移された液体 Ca	0.026	0.068	0.040	0.046
P	0.315	0.117	0.197	0.172
Ca	1.383	1.400	1.388	1.392
液から分離され再び水中に懸濁されたゲル P	0.755	1.033	0.923	0.898
Ca/P	1.83	1.35	1.51	1.55

これらの結果は、非常に急速に沈殿をつくつたもの (A) は、通常の沈殿物 (B, C, D) の液よりもカルシウムを少なく、磷イオンを多く含む液媒体が生成され、他方沈殿した磷酸塩にはカルシウムが非常に多く存在していることを示している。またカルシウム/磷の比は B, C, D が

1.35 ~ 1.55 に対し 1.83 である。この組成からみると、磷酸塩 D は本発明の低い方の限界 ($\text{Ca/P} = 1.55$) 近くにあるけれども、その物理化学的特性に関しては非常に異なっている。10 分間の移しかえ量は 89 mg で即ち施葉に不利な粒状構造に起因しているゲル A の 23.5 倍もあることが既に見出されている。磷酸塩 D の吸着能力が少ないこともまた見出されている。

磷酸塩 A のゲルが例 1 の初めに述べられたように 4 g/L の塩化ナトリウムで 2 回洗滌にかけられその懸濁液が最初の容積に戻されたときその澄明液中には 1 L 当たり 0.06 g 以下の磷が見出され、その中のカルシウムの含量は 0.03 g/L である。このように磷イオンが低濃度になつたことは、沈澱した磷酸塩が実質的に洗滌前と同じ組成

成を持っているので、もはや不都合なことではない。事実、カルシウム/磷の重量比が洗滌前の 1.83 に対して、1.81 であることが見出された。全体として、カルシウム/磷 = 1.8 は $\text{PO}_4 \cdot \text{CaH}_2$ (PO_4)₂ · Ca_3 に相当すると思われる。

本発明によるワクチン中の磷酸塩濃度は広範囲に変化することができるけれども、一般に実際上は、1 L 中に 1 ~ 2 g のカルシウムと 0.56 ~ 1.43 g の磷が存在する。しかしながらこのことは本発明の有利な点であつて、ワクチンは 1 L 当たり夫々約 5 ~ 20 g のカルシウムと約 2.8 ~ 14.3 g の磷を含む磷酸塩ゲルからなる安定した濃縮物の形で保存されることができるのである。

本発明は前記特許請求の範囲に記載するような特徴を有するものであるがその実施の態様に

ついて述べれば次の如くである。

1 水性ゲルの形態を有する磷酸カルシウムに吸着されたワクチンにおいて、磷酸塩として結合しているカルシウムと磷の重量割合は 1.55 ~ 1.90 で好ましくは 1.62 ~ 1.85 であり、好ましいゲルの濃度は 4 L 中に夫々約 1 ~ 2 g のカルシウムと約 0.56 ~ 1.43 g の磷が存在するものであることが特徴である。

2 抗原を吸着するための磷酸カルシウム水性ゲルにおいて、ゲルの中に含まれるカルシウムと磷は、カルシウム/磷の重量比が 1.55 ~ 1.90 もつと特別なときは 1.62 ~ 1.85 で結合しており、ゲルの好ましい濃度は 1 L 中に夫々約 1 ~ 20 g のカルシウムおよび約 0.56 ~ 1.43 g の磷が存在するようなものであることが特

徴である。

特許出願人 アンステイテユ・バズワール

代理人 石 山

全 中 平



4. 添附書類の目録

- | | |
|--------------------|----------------|
| (1) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (2) 出願審査請求書 | 1 通 |
| (3) 明 細 書 | 1 通 |
| (4) 図 面 | 1 通 |
| (4) 委 任 状及び訳文 | 各 1 通 |
| (5) 優先権主張書 | 1 通 |
| (6) 優先権証明書及び訳文 | 各 1 通 |

/字訂正

/行消

/字訂正

/3年補

/行消

7. 前記以外の発明者、特許出願人および代理人

(1) ~~発 明 者~~

(2) ~~特 許 出 願 人~~

/行消

(X) 代 理 人

/字訂正

〒 103
住 所 東京都中央区八重洲3丁目7番地
東京建物ビルディング第611号
電 話 (271) 5 4 6 2・4 9 9 9 番

(6231) 氏 名 弁理士 中 平

